INFORME Nº 01 - 2011

LINEZOLID 600mg TABLETAS

I. ANTECEDENTES

1.1 DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado:	Linezolid 600mg tabletas
Condición (es) clínica(s) asociada(s):	Tratamiento de tuberculosis de extrema resistencia (TB XDR)
Alternativas del PNME:	No especifica
Motivo de la solicitud:	a. Falla terapéutica y carencia de alternativa en el PNUME. b. Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del PNUME
Dosificación diaria / Vía de administración	2 tabletas vía oral 1º Fase:1200 mg. 1 tableta vía oral 2º Fase : 600 mg
Costo de tratamiento	S/. 136,284
Duración del tratamiento	24 meses
Población objetivo	Niño, adolescente, adulto

II. ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA

2.1 TUBERCULOSIS EXTREMADAMENTE RESISTENTE (TB-XDR) PREVALENCIA Y TRATAMIENTO

La tuberculosis es una enfermedad que ha afectado desde la antigüedad a innumerables sociedades humanas, y sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo[1,2,3]. El primer fármaco que se descubrió para su tratamiento fue

[1] Neil W Schluger, MDProfessor of Medicine Columbia University College of Physicians and Surgeons. Epidemiology and molecular mechanisms of drug-resistant tuberculosis UpToDate 2010 http://www.uptodate.com/

[2] Scott K Heysell, MD, MPH Gerald Friedland, MD Epidemiology of extensively drug-resistant tuberculosis UpToDate 2010 http://www.uptodate.com/

[3] G.B. Migliori, B. Eker, M.D. Richardson, G. Sotgiu, J-P. Zellweger, A. Skrahina,J. Ortmann, E. Girardi, H. Hoffmann, G. Besozzi, N. Bevilacqua, D. Kirsten,R. Centis and C. Lange for the TBNET Study Group. A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis Eur Respir J 2009; 34: 387–393

estreptomicina, poco después de su empleo bajo el régimen de monoterapia, se observo el desarrollo de resistencia del ***Mycobacterium tuberculosis*** a esta droga, por ello se realizaron intervenciones terapéuticas utilizando regímenes con múltiples medicamentos para disminuir el riesgo de resistencia[1,4].

A pesar de este enfoque estratégico en el tratamiento, el ***Mycobacterium tuberculosis***, a través de mutantes micobacteriales resultantes de la alteración cromosomal espontánea, desarrolló resistencia a dos o más drogas, del tratamiento estándar. Brotes de tuberculosis multidrogorresistente (TB-MDR) se produjeron en todo el mundo a mediados de 1990. El número de casos de tuberculosis en regiones como el África subsahariana ha aumentado sustancialmente en los últimos diez años, debido a la incidencia de VIH en esta región, pues la inmuno supresión severa aumenta enormemente el riesgo de tuberculosis activa. Desde entonces la vigilancia internacional ha reportado un estimado de casos mundiales de TB-MDR y TB-XDR en 500,000 y 40,000 respectivamente [3,4].

La prevalencia de TB-MDR (según la OMS, definido como resistencia in vitro a Isoniacida y rifampicina), esta incrementándose globalmente. En el 2009 se reportaron cepas MDR en mas de 15% de todos los casos, en algunos países de la antigua Unión Soviética, Israel y áreas de China[2]. Los casos de TB-XDR (definido por la OMS como la resistencia in vitro a isoniazida y rifampicina, más alguna fluoroquinolona y por lo menos una de la drogas inyectables: capreomicina, kanamicina o amikacina) han sido descritos en muchas regiones del mundo[2, 3].

Los informes sobre la prevalencia de TB – XDR probablemente sean una subestimación de los casos, debido a sesgos en los reportes y al menor acceso a las pruebas de sensibilidad en los países de menores recursos económicos ya que los medios de diagnóstico de tuberculosis (microscopía de esputo de bacilos ácido alcohol resistentes, prueba estándar en la mayoría de los países) no permite distinguir entre las cepas sensibles y resistentes. Adicionalmente, en algunos países no cuentan con los recursos de laboratorio para el cultivo y las pruebas de sensibilidad. Como muestra de esta subestimación, en el período 2002-2007, sólo 37 países reportaron datos representativos de TB-XDR. De los datos disponibles (3,818 casos) de TB-MDR, 304 (8,0%) fueron TB-XDR. Cinco países, todos de la antigua Unión Soviética, informaron de 25 o más casos de TB-XDR cada uno, con una prevalencia entre los casos de TB-MDR que osciló entre 6,6% y 23,7%. En algunas zonas de Europa, los casos de TB-XDR, constituyen hasta el 15% de casos de TB-MDR. En Europa en su conjunto, la proporción de casos de re-tratamiento fue consistentemente mayor en TB-XDR (75-100%) que los casos de TB-MDR (49-59%). Del mismo modo, la media o mediana de regímenes de tratamiento previo, fue mayor a 1 mes (en TB-MDR de 2 a 2,1 meses; y en TB-XDR de 2,4 a 3 meses) y el número de medicamentos a los que ***Mycobacterium tuberculosis*** desarrolló resistencia fue mayor en TB-XDR, que en los casos de TB-MDR (en TB-MDR: de 4 a 5.3 medicamentos; en TB-XDR 5 a 6 medicamentos). Si bien la mayoría de los países en el oeste de mundo han dotado actividades de vigilancia para supervisar TB-MDR, la situación sigue siendo difícil para TB-XDR [2,4].

Perú ocupa el primer lugar en reportar más casos de TB-MDR y TB-XDR en todo el continente americano. De todos los casos de TB-MDR que anualmente se estiman en América, el 33% corresponde al Perú. En el año 2006 se produjeron 3,972 nuevos casos de TB-MDR (Intervalo de confianza 95%: 2,842 - 5,192). Según el tercer estudio de

---

[4] Chen-Yuan CHiang, Rosella CENTIS and Giovanni Battista MIgliori. Drug-resistant tuberculosis: Past, present, future Respirology (2010) 15, 413–432

vigilancia nacional de la resistencia a drogas antituberculosas en el Perú, el 5,8% de los casos con TB MDR cumplen el criterio de TB-XDR. Desde 1997 a julio de 2008, el MINSA reportó oficialmente 192 casos confirmados de TB-XDR, el 91% de ellos procedían de Lima y Callao y el resto de Ica, Ancash, La Libertad, Lambayeque, Piura y Arequipa[5].

Bonilla y col. reportaron 119 pacientes con TB-XDR en el Perú, el 58,8% de los casos fueron varones y el promedio de edad fue de 27 años, con un rango de 10 a 78 años. Sin embargo, se reporto el caso de un lactante de 10 meses en la zona de Huaycán que sería el caso más joven reportado de TB-XDR en el mundo. Las zonas más afectadas de TB-MDR y TB-XDR tienen como denominador común un alto índice de hacinamiento y se reportaron en 18 distritos de Lima: Ate, San Juan De Lurigancho, El Agustino, La Victoria El Cercado de Lima, Santa Anita, San Martín de Porras, San Juan de Miraflores, Villa María del Triunfo, Villa EL Salvador, Comas, Independencia, Los Olivos, El Rímac, y los distritos de Callao. Según este estudio, el 49% de los pacientes con TB-XDR, curan o terminan su tratamiento, lo que es menor al 60,4% reportado por Mitnick y col. en pacientes de Lima Norte [5].

La recomendación de la OMS, sobre el aislamiento en instituciones especializadas de los pacientes TB-XDR hasta que termine su estado de contagio, no se cumple en el Perú y se continúa con la transmisión de estas cepas en las viviendas, lugares de estudio, trabajo o probablemente en los vehículos de transporte público[5]. No se conoce bien los genotipos implicados en la resistencia de los antituberculosos en el Perú, sin embargo, aparentemente no estaría asociado al genotipo Beijing. Algunos estudios aislados encontraron que menos del 10% de asilamientos de ***Mycobacterium tuberculosis*** en Perú tuvieron este fenotipo.[5]

Una revisión sistemática de pacientes TB-MDR y TB-XDR, incluyendo estudios realizados en América del Norte y del Sur, Europa y Corea, han demostrado que los pacientes con TB-XDR, pueden ser tratados exitosamente en más del 50%. Sin embargo, la duración del tratamiento es significativamente más prolongado y los resultados son en general más pobres que en los no- pacientes TB-XDR [4].

Un estudio presentado por la European Respiratory Society (ERS) 2009, ha demostrado en una gran corte de pacientes con TB-XDR de Sudáfrica (220, el 43% VIH seropositivo) que la tasa de éxito no fue superior al 50%, resultados similares se han observado en las personas VIH positivo y VIH negativo, pero significativamente menor en pacientes VIH positivo no tratados con antirretrovirales[4].

Hay reglas básicas para el manejo de pacientes con TB-MDR o TB-XDR. El régimen recomendado por la OMS es una combinación de al menos cuatro medicamentos a los que la cepa de ***Mycobacterium tuberculosis*** es probable que sea sensible, aunque podría ser necesario más de cuatro. Las drogas son elegidas con un proceso de selección por etapas a través de cinco grupos de fármacos antituberculosos, en base a la eficacia, seguridad y costo. La duración de la fase intensiva del tratamiento (cuando un fármaco inyectable es dado) debe tener al menos 6 meses (ò 4 meses después de la conversión del cultivo). La fase de continuación (sin el de drogas inyectables) debe durar hasta 18 meses después de la conversión del cultivo. La cirugía podría ser considerado bajo específicas condiciones (por ejemplo, cuando menos de cuatro medicamentos de segunda línea están disponibles, cuando el paciente tienen localizadas las lesiones, y cuando el paciente tiene suficiente

[5] Alberto Mendoza Ticona, Eduardo Gotuzzo Herencia. Tuberculosis extremadamente resistente (TB-XDR), historia y situación actual. Acta Med Per 25(4) 2008

reserva respiratoria para tolerar la cirugía). Estos principios son los mismos para el tratamiento tanto de TB-MDR y TB-XDR, pero el tratamiento de pacientes con TB-XDR presenta mayores dificultades, debido a que los pacientes necesitan más drogas del grupo cinco y de cirugía[6].

En la siguiente tabla se presenta la clasificación de medicamentos antituberculosos, propuesto por la OMS en la guías para el manejo programático en el tratamiento de TB-MDR Y TB-XDR en su versión del 2008[7].

Grupo	Medicamentos
Grupo 1 Agentes orales de primera línea	Isoniazida, rifampicina, etambutol, pirazinamida y rifabutina.
Grupo 2 Agentes inyectables	Kanamicina,amikacina,capreomicina,viomicina estreptomicina.
Grupo 3 Fluoroquinolonas	Moxifloxacino,levofloxacino,ofloxacino.
Grupo 4 Agentes orales de segunda línea	Etionamida, protionamida, cicloserina, terizidona, para-amino-salicilico (PAS).
Grupo 5 Agentes con eficacia dudosa. No recomendado por la OMS para el uso rutinario en pacientes con TB MDR [7]	Clofazamina,linezolid,amoxicilina, clavulanato,tiocetazona,imipenem/cilastatina, altas dosis de isoniazida, claritromicina.

Los fármacos del Grupo 5 no están recomendados por la OMS para el uso rutinario en el tratamiento de la TB-MDR porque su contribución a la eficacia de los múltiples regímenes no está comprobada. A pesar de que han demostrado una actividad in vitro o en modelos animales, hay poca o ninguna evidencia de su eficacia en seres humanos para el tratamiento del TB-MDR. La mayoría de estos medicamentos son costosos, y en algunos casos requieren la administración intravenosa; sin embargo pueden ser utilizados en casos donde los regímenes con los medicamentos de los Grupos de 1 al 4 no pueden ser utilizados. La utilización de estos medicamentos debe realizarse en consulta con un experto o grupo de expertos en el tratamiento de TB-MDR. Si la situación requiere el uso de medicamentos del Grupo 5, la OMS recomienda el uso de al menos dos fármacos del grupo, dado el limitado conocimiento de la eficacia [7].

Los medicamentos del Grupo 5 conforman un grupo muy heterogéneo, que han sido poco estudiados en seres humanos y se caracterizan por poseer baja efectividad y alta toxicidad. Caminero y col. sostienen que en base a criterios de efectividad, potencial de efectos adversos y costos, las drogas del Grupo 5, deberían introducirse en un régimen de tratamiento en el siguiente orden de preferencia: Clofazimina, Amoxicilina con Àcido clavulánico, Linezolid, Carbapenem, Tioacetazona, claritromicina [6].

Hace más de 10 años, los estudios en ratones mostraron que Linezolid y otros oxazolidinonas son efectivas contra ***Mycobacterium tuberculosis***, a pesar de su baja actividad bactericida. Desde entonces se han realizado estudios en pacientes con TB-MDR o TB-XDR, aunque la mayoría con pocos pacientes y se ha observado, que la posibilidad de utilizar Linezolid como fármaco de elección en el tratamiento de TB-MDR y TB-XDR (incluso fuera de los límites del grupo en la que el fármaco se encuentra actualmente

[6] José A Caminero, Giovanni Sotgiu, Alimuddin Zumla, Giovanni Battista Migliori Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. www.thelancet.com/infection Vol 10 September 201

[7] Guidelines for the programmatic management of drug-resistant tuberculosis. WHO/HTM/TB/2008.402

asignado) se ve gravemente obstaculizado por su costo elevado y alto perfil de toxicidad a largo plazo; hasta un 25-45% de los pacientes reportaron anemia severa con o sin trombocitopenia o neuropatía periférica y óptica. Algunos investigadores sugieren que los costos y la toxicidad pueden ser reducidos, sin pérdida de efectividad, mediante la reducción de la dosis en un 50% a 600 mg/día o incluso a 300 mg/día; sin embargo reportes del uso de Linezolid en dosis bajas son escasos y no permiten confirmar estas afirmaciones [6, 8, 9].

En muchos casos, TB-MDR y TB-XDR se puede curar con la combinación correcta de los medicamentos antituberculosos disponibles, si se utilizan racionalmente. Hay varios factores que deben considerarse al elegir el medicamento apropiado: Disponibilidad de la droga, racionalidad para introducir un medicamento, perfil de resistencia del paciente previo al uso del medicamento, costo del medicamento, y la posibilidad de efectos adversos tóxicos. El tratamiento de TB-MDR y TB-XDR está en constante cambio, por ello es necesario evaluar la información más reciente sobre los fármacos para verificar la dosis recomendada, el modo de administración, la duración de tratamiento y posibles contraindicaciones [6].

En un estudio retrospectivo, con una corte de gran tamaño (> 5550 pacientes), se ha reportado que la quimioterapia estándar de corta duración, basada en drogas de primera línea, es inadecuado para el tratamiento de pacientes con TB-MDR, sin embargo un estudio de casos de TB-MDR con alta tasa de recaídas (27,8%) realizado en Rusia, demostró éxito en el tratamiento con regímenes de quimioterapia estándar de corta duración. Un estudio de 6 años de seguimiento en Taiwán evidenció que los pacientes tratados con quinolonas que contienen régimen de segunda línea fueron significativamente menos propensos a recaer que los tratados con fármacos de primera línea. (Razón de riesgo 0.16, IC 95%: 0.03-0.81). Según Chen y col. afirman que es evidente que el re-tratamiento con un régimen de la categoría 2: 2 meses (Isoniazida (INH)-Rifampicina (RMP)-Etambutol (EMB)-Pirazinamida (PZA)-Estreptomicina SM)/ 1mes (INH-RMP-EMB-PZA) / 5 meses (INH-EMB-RMP) recomendado por la OMS, no es adecuado para entornos con una alta proporción de pacientes con MDR-TB luego del fracaso de régimen de categoría 1, y el tratamiento de pacientes TB-MDR con régimen de categoría 2, corre el riesgo de amplificación de la resistencia [4].

Debido a que la resistencia a ***Mycobacterium tuberculosis*** a las drogas aumenta, es evidente que la evolución clínica depende principalmente del grado de resistencia, la disponibilidad de fármacos de segunda línea y la adhesión a la terapia. El tratamiento de pacientes con TB MDR y XDR se basa en fármacos que son menos potentes, tienen que ser administrado por un tiempo prolongado y son mucho más tóxicos que los utilizados para tratar la tuberculosis causadas por cepas sensibles a los medicamentos [4].
En la actualidad la respuesta a los tratamientos para los casos complicados de TB-MDR y TB XDR son pobres, por ello, información relativa a la seguridad, tolerabilidad y eficacia de otros antibióticos potencialmente útiles en el tratamiento es urgente para mejorar los resultados individuales y el control de la propagación de la TB- MDR y TB -XDR [3].

2.2 LINEZOLID EN EL TRTAMIENTO DE TB-XDR

[8] Won-Jung Koh1, O. Jung Kwon, Hyesun Gwak, Joo Won Chung, Sang-Nae ChoWoo Sung Kim and Tae Sun Shim. Daily 300 mg dose of linezolid for the treatment of intractable multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2009) 64, 388–391

[9] I-Nae Park,Sang Bum Hong,Yeon-Mok Oh, Mi Na Kim, Chae Man Lim, Sang Do Lee, Younsuck Koh, Woo Sung Kim, Dong Soon Kim, Won Dong Kim and Tae Sun Shim. Efficacy and tolerability of daily-half dose linezolid in patients with intractable multidrug-resisstant tuberculosis. Journal of Antimicrobial Chemotherapy (2006) 58. 701-704

2.2.1 FARMACOLOGÌA

Linezolid es un agente antibacteriano sintético perteneciente a las oxazolidinonas, una nueva clase de antibióticos. Posee actividad in vitro frente a bacterias aeróbicas grampositivas y microorganismos anaerobios[10].

Inicialmente las oxazolidinonas fueron investigadas para el tratamiento de la depresión, posteriormente se descubrió que administrados por vía oral o parenteral en animales de experimentación presentaban in vitro un amplio espectro de actividad contra gérmenes gram positivos, anaerobios y ***Mycobacterium tuberculosis***. La toxicidad demostrada en modelos animales (probablemente debido a la mielosupresión) no permitió su desarrollo. Esfuerzos posteriores permitieron obtener Eperezolid y Linezolid con excelente actividad in vitro y disminuida toxicidad. Aunque ambos presentaron excelente actividad in vitro contra bacterias gram positivas, Linezolid fue elegido para su desarrollo clínico, debido a su mayor disponibilidad y mejores niveles plasmáticos, lo que permitió la dosificación de dos veces al día[11].

Linezolid inhibe selectivamente la síntesis de proteínas de las bacterias mediante un mecanismo de acción específico. Se une específicamente al ribosoma bacteriano (23S de la subunidad 50S) impidiendo la formación del complejo de iniciación funcional 70S que es un componente esencial del proceso de translación[10].

FARMACOCINÉTICA

El efecto antibacteriano óptimo de Linezolid se alcanza cuando las concentraciones plasmáticas están por encima de la concentración mínima inhibitoria durante el tiempo de tratamiento (CMI) [> MIC T] y la relación entre la concentración-tiempo del área bajo la curva (AUC) y la CMI (AUC / CMI) en el plasma es mayor que 100, como es comúnmente obtenido con administración de la dosis estándar de 600mg dos veces al día. Además de una amplia distribución en los tejidos, incluyendo el sistema nervioso central (CNS) y las vías respiratorias, una farmacocinética casi lineal y buena tolerabilidad son características adicionales de linezolid. Sin embargo, la variabilidad en la farmacocinética de la droga asociada a condiciones clínicas (por ejemplo, sepsis, lesiones por quemaduras, enfermedad renal en etapa terminal, fibrosis quística), hemodiálisis y la edad (en especial los jóvenes) pueden reducir el T> CMI y el ratio AUC / CMI, perjudicando así la actividad antibacteriana y la de prevención de mutantes. En la mayoría de los casos, cambios en la dosis o en el horario de administración (por ejemplo, una dosis diaria adicional puede mejorar la eficacia de Linezolid[12].

Linezolid puede afectar su propio metabolismo, como resultado de la inhibición de la síntesis de proteínas en la mitocondria, y esto podría llevar a concentraciones en plasma más altas y aumento del riesgo de toxicidad no despreciable. Esto último puede ocurrir durante la administración a largo plazo de Linezolid o en la presencia de algunas patologías (por ejemplo, enfermedad renal o trasplante renal) asociadas con altas concentraciones plasmáticas del fármaco. Por lo tanto, la optimización del tratamiento debe ser considerado

[10] Zyvoxid. Agencia Española de Medicamentos y productos sanitarios. Julio 2007

[11] Robert C. Moellering, Jr., MD. Linezolid: the first oxazolidinone Antimicrobial. Ann Intern Med January 21, 2003 138:135-142

[12] Antonello Di Paolo,1 Paolo Malacarne,2 Emanuele Guidotti,1 Romano Danesi1 and Mario Del Tacca. Pharmacological Issues of Linezolid. Clin Pharmacokinet 2010; 49 (7): 439-447

como un requisito para un uso más eficaz y tolerable de Linezolid principalmente en poblaciones especiales [12].

RESISTENCIA

La resistencia al Linézolid está asociada a las mutaciones puntuales en el 23S rRNA. La resistencia a Linezolid se ha reportado en enterococos, Staphylococcus aureus y estafilococos coagulasa negativos. Esta disminución en la sensibilidad al linezolid ha sido por lo general asociada con el tratamiento prolongado y la presencia de material protésico o abscesos no drenados. [10]

Existen algunos estudios que han reportado resistencia de ***Mycobaterium tuberculosis*** a Linezolid en un porcentaje de 1.9%, el mecanismo por el cual se produce esta resistencia no esta aun determinado[13].

2.2.2 EFICACIA

Linezolid según las agencias reguladoras de Medicamentos (Food and Drug Administration, Agencia Francesa de Seguridad Sanitaria de productos de la Salud, Agencia Española de Medicamentos), fue aprobado para el tratamiento de Neumonía nosocomial, neumonía adquirida en la comunidad e Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos, cuando se tiene certeza o se sospeche que estén causadas por bacterias grampositivas sensibles a Linezolid [10,14,15].

El tratamiento con Linezolid debe iniciarse únicamente en el ámbito hospitalario y tras la valoración por un médico especialista en enfermedades infecciosas. La duración del tratamiento depende del microorganismo, lugar de la infección, gravedad y respuesta clínica del paciente. La duración máxima del tratamiento es de 28 días. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Linezolid cuando se administra durante períodos superiores a 28 días[10]. Las dosis recomendadas para las indicaciones aprobadas son:

Infecciones	Dosis	Duración del tratamiento
Neumonía nosocomial	600 mg 2 veces al día	10-14 días consecutivos
Neumonía adquirida en la comunidad		
Infecciones complicadas de piel y tejidos blandos		

En Europa oriental, occidental así como en otros continentes, se utilizó Linezolid para tratar TB-MDR/TB-XDR, indicación para las que no fue aprobado; según estos estudios los costos de tratamiento fueron altos así como su perfil de toxicidad [3].

Los estudios en los que se ha utilizado Linezolid para el tratamiento de pacientes con TB-MDR/TB-XDR que se han encontrado luego de la revisión bibliográfica de la literatura científica se mencionan a continuación:

[13] Elvira Richter, Sabine Ru¨sch-Gerdes, and Doris Hillemann First Linezolid-Resistant Clinical Isolates of Mycobacterium tuberculosis. AntimicrobiaL Agents and chemotherapy, Apr. 2007, p. 1534–1536

[14] Zyvoxid. Agence Francaise de Sécurité Sanitarie des produits de Santé. Mis à jour : 04/01/2010

[15] Zyvox. Food and Drug Administration. FDA Revised June 2010

Con la finalidad de evaluar la efectividad y seguridad de Linezolid como opción terapéutica para el tratamiento de pacientes con infección por micobacterias, incluyendo tuberculosis, se realizó una búsqueda en publicaciones archivadas hasta octubre de 2006 de la base de datos de PubMed y Cochrane. Solo 4 estudios con 24 casos relevantes fueron seleccionados. A excepción de un paciente todos los demás casos eran infecciones por micobacterias multirresitentes En dos casos se identificó a ***Mycobacterium tuberculosis*** y en otros dos a ***Mycobacterium bovis*** y en un caso ***Mycobacterium avium***. Linezolid se administró en una dosis estándar de 600 mg dos veces al día al principio del tratamiento y posteriormente una vez al día, con una duración media de 20 semanas. En 15 de los 24 casos (62,5%), se obtuvo curación de la infección, en otros tres casos los cultivos fueron negativos aunque los pacientes descontinuaron el tratamiento (dos por neuropatía óptica y uno por razones económicas) y continuaron con terapia de segunda línea. Tres de los 24 pacientes murieron (12,5%), un paciente a pesar de ser curado murió por enfermedad subadyacente (sepsis neutropénica). Los autores concluyeron que al elegir a Linezolid como terapia en pacientes con TB-MDR se debe tener en cuenta el riesgo potencial que representa el tratamiento por tiempo prolongado con este fármaco[16].

Linezolid fue evaluado en una corte retrospectiva de 195 pacientes con TB -MDR/ TB-XDR, procedentes de 21 centros de Belarus, Alemania, Italia y Suiza, durante el periodo del 2001 al 2007. En este estudio 85 pacientes (75 con TB-MDR y 10 con TB-XDR) fueron tratados con Linezolid mediante un régimen individualizado y 110 sin Linezolid, no se encontraron diferencias significativas entre ambos tratamientos. De los pacientes tratados con Linezolid 28 recibieron 600 mg una vez al día y 57 pacientes recibieron 600 mg dos veces al día (1200mg). Linezolid fue administrado por un periodo de 222 $\pm$ 249 días (mediana 93 dias), la eficacia fue similar entre los pacientes que recibieron 1200 mg y los pacientes que recibieron 600 mg de Linezolid. Los investigadores sugieren que Linezolid podría ser una alternativa cuando no se dispone de otras alternativas de tratamiento, su perfil de seguridad no garantiza su uso en casos para los cuales otros fármacos de segunda línea están disponibles y debe limitarse a casos graves como por ejemplo, las resistentes a más de siete drogas antituberculosas [3].

Con el objetivo de evaluar las respuestas terapéuticas de los diferentes regimenes de tratamiento en pacientes con TB-XDR, e identificar los mejores resultados se realizó una Revisión Sistemática y un metaanalisis de los estudios publicados en la Base de datos de PubMed desde 1965 a Mayo del 2009 y en Embase de 1974 a Mayo del 2009. En esta revisión se identificaron 13 estudios que incluían a 560 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Según los investigadores los estudios eran pequeños, observacionales y mayor respuesta favorable se observó en los pacientes tratados con fluoroquinolonas de última generación (16-67%). En este estudio no se pudo evaluar las respuestas del tratamiento con Linezolid debido al pequeño número de pacientes que recibieron este medicamento[17,18].

---

[16] F. Ntziora, M. E. Falagas Linezolid for the treatment of patients with atypical mycobacterial infection: a systematic review. INT J TUBERC LUNG DIS 11(6):606–611

[17] Karen R. Jacobson, Dylan B. Tierney, Christie Y. Jeon, Carole D. Mitnick, and Megan B. Murray. Treatment Outcomes among Patients with Extensively Drug-Resistant Tuberculosis: Systematic Review and Meta-Analysis. CID 2010:51 (1 July)

18 G. Sotgiu, G. Ferrara, A. Matteelli, M.D. Richardson, R. Centis, S. Ruesch-Gerdes, O. Toungoussova, J-P. Zellweger, A. Spanevello, D. Cirillo, C. Lange and G.B. Migliori. Epidemiology and clinical management of XDR-TB: a systematic review by TBNET. Eur Respir J 2009; 33: 871–881

Estudios que reportan régimen de tratamiento de pacientes con TB-MDR, en los que se ha reducido de la dosis de Linezolid a 300 mg por día, son escasos. La reducción en la dosificación es de preocupación por la posible aparición de la resistencia del ***Mycobacterium tuberculosis*** a Linezolid, debido que al disminuir la efectividad, se permite el desarrollo de cepas mutantes que generan la resistencia. Recientemente se ha informado que Meropenem-clavulánico puede ser una alternativa potencialmente prometedora en el tratamiento de pacientes con TB-MDR, será necesario seguir investigando antes de poder recomendarla para uso clínico [6].

La duración óptima de cualquier combinación de medicamentos para el tratamiento de la TB-MDR y TB-XDR, no se ha definido en ensayos clínicos controlados. Además, el papel de los fármacos individuales o en combinaciones para el tratamiento efectivo de la TB - MDR y TB-XDR es difícil de investigar en ensayos clínicos prospectivos, doble ciego, controlados con placebo, debido a consideraciones éticas y costo. Especialmente la eficacia de tratamiento con fármacos de segunda línea (fármacos del Grupo 5: Amoxicillina Clavulanato, Claritromicina, Clofazimina y Linezolid, según las guías de la OMS) [2].

2.2.3 SEGURIDAD

Sobre la seguridad de Linezolid en el tratamiento de pacientes con TB-XDR y TB-MDR se han encontrado reportes de Reacciones adversas severas en diferentes porcentajes como se observa en los estudios que a continuación se describen:

En Alemania un estudio epidemiológico sobre MDR-TB en el que se administraron linezolid ampliamente, reportaron reacciones adversas en un 33,8%, correspondiendo un 56% de estas a anemia severa. Sin embargo, estos datos y otros estudios previos no ofrecen información suficiente para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de Linezolid en el tratamiento. TB MDR / TB-XDR [3].

La seguridad y tolerabilidad de Linezolid fue evaluado en una corte retrospectiva de 195 pacientes con TB-MDR/ TB-XDR, procedentes de 21 centros de Belarus, Alemania, Italia y Suiza, durante el periodo del 2001 al 2007. En este estudio 85 pacientes (75 con TB-MDR y 10 con TB-XDR) fueron tratados con Linezolid mediante un régimen individualizado, 28 pacientes recibieron Linezolid 600 mg una vez al día y 57 pacientes recibieron 600 mg dos veces al día (1200mg). Los eventos adversos aparecieron después de una mediana de 69 días (rango 1- 596 días) del tratamiento con Linezolid. En total 35 (41,2%) de los 85 pacientes experimentaron 52 episodios de efectos secundarios atribuibles a Linezolid. De los 35 pacientes que experimentaron efectos secundarios, 27 pacientes (77,1%) presentaron efectos secundarios importantes que fue necesario la interrupción temporal o permanente de linezolid, mientras que ocho pacientes (22,9%) experimentaron efectos colaterales menores. Los efectos secundarios fueron representados principalmente por anemia (23 (44,2%) un total de 52 episodios). De los 23 pacientes que experimentan anemia, cinco (21,7%) se vieron afectados gravemente siendo necesario transfusión de sangre ya que el nivel de hemoglobina fue de 8 mg / dl; dos pacientes presentaron anemia hemolítica. Otros efectos secundarios fueron trombocitopenia (siete (13,5%) de un total de 52), náuseas / vómitos (Cuatro (7,7%) de los 52) y polineuropatía (tres (5,7%) de 52). En ocho (29,6%) de los 27 pacientes que experimentaron efectos adversos importantes, Linezolid fue reintroducida y en 19 (70,4%) de los 27 se suspendió de forma permanente. No se observó muertes relacionadas con Linezolid. Una diferencia significativa en los efectos secundarios se observó entre los pacientes que recibieron 600 mg en comparación con 1200 mg al día. Sólo cuatro (14,3%) de los 28 pacientes que recibieron 600 mg de Linezolid experimentaron efectos secundarios en comparación con 31 (54,4%) de los 57

que recibieron 1.200 mg (p=0.0004). Los pacientes a los que se les prescribió Linezolid a 600 mg al día presentaron un menor riesgo de efectos secundarios menores e importantes que a los que recibieron 1200 mg [3].

En una Revisión Sistemática de trabajos publicados hasta octubre de 2006 en Pub Med y Cochrane, se seleccionaron 4 trabajos que incluyeron 24 casos relevantes de pacientes con infección por micobacterias, tratados con combinaciones que incluyen linezolid En esta revisión se observò eventos adversos graves en 18 de los 24 casos (75%). Se reportaron también 11 casos de Neuropatía periférica y óptica (45,8%) y 10 casos de anemia (41,7%). Otras reacciones adversas observadas fueron dolor de cabeza, náuseas, alteración del gusto, prurito, insomnio y bulimia. El Tratamiento se suspendió en 15 de los 24 pacientes (62,5%), 11 descontinuaron el tratamiento, debido a reacciones adversas graves (principalmente neuropatía y supresión de la médula ósea), dos pacientes fallecieron, uno interrumpió por razones económicas y el otro se perdió durante el seguimiento. El tratamiento prolongado con Linezolid se asoció con tasas altas de efectos adversos que condujeron a la discontinuación de la administración del tratamiento. La media de seguimiento de los pacientes incluidas en los informes evaluados fue de 13 meses[16].

Holly y col, en New York, realizaron una revisión de los registros médicos de 16 pacientes con TB-MDR incluyendo 10 pacientes con TB-XDR, quienes fueron tratados con Linezolid durante los meses de Enero de 2000 y Diciembre de 2006. La naturaleza retrospectiva y el pequeño tamaño muestral limitó la evaluación de factores de riesgo para eventos adversos, sin embargo los investigadores pudieron notar que a mayor edad se incrementa el riesgo de trombocitopenia y el sexo masculino fue asociado con alta incidencia de neuropatía periférica y leucopenia. El estudio presentó limitaciones para evaluar la resolución de eventos adversos ocurridos luego de haberse suspendido el tratamiento con Linezolid, como ha sido documentado por otros autores para el caso de mielosupresión, aunque no para la neurotoxicidad. Los autores afirman que su estudio apoya la evidencia creciente que Linezolid tiene eficacia contra MDR, sin embargo la duración de la terapia contribuye a altos rangos de toxicidad. Sugieren que es necesario investigar si a bajas dosis o corto periodo de administración se minimiza la toxicidad y el tratamiento aún es efectivo. También determinar si con el empleo de otras estrategias como tratamiento directamente observado DOT, intervención quirúrgica y regimenes de tratamiento individualizado de acuerdo a los resultados de la susceptibilidad de la droga, se obtienen buenas respuestas terapéuticas. Linezolid talvez sea una opción de tratamiento para pacientes con cepas de ***Mycobacterium tuberculosis*** severamente resistentes, aunque todos los casos deben ser monitorizados de cerca por la ocurrencia de serios efectos adversos[19].

Para Linezolid, se han reportado las siguientes interacciones con medicamentos:

Linezolid es un inhibidor reversible, no selectivo de la mono amino oxidasa (IMAO), existe Información disponible limitada, de las interacciones medicamentosas y tolerancia de Linezolid, cuando se administra concomitantemente con fármacos para los que es un riesgo la inhibición de la MAO. Sin embargo Linezolid tiene potencial para interactuar con agentes adrenérgicos y serotoninergicos. Se ha reportado que la administración de Linezolid en voluntarios sanos normotensos con agentes adrenérgicos (clorhidrato de Pseudoefedrina y clorhidrato de fenilpropanolamina), contribuye al aumento de la presión arterial. Al evaluar

[19] Holly A. Anger, Felicia Dworkin, Saarika Sharma, Sonal S. Munsiff, Diana M. Nilsen and Shama D. Ahuja. Linezolid use for treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis, New York City, 2000–06 J Antimicrob Chemother 2010; 65: 775–783

en voluntarios sanos la interacción potencial entre el Linezolid y Dextrometorfano (agente serotoninèrgico), no se observo manifestación de síndrome serotoninérgico (confusión mental, delirio, agitación, temblores, rubor, diaforesis e hipertermia), sin embargo estudios post-comercialización han reportado un caso de síndrome serotoninérgico, por el uso concomitante de Linezolid con dextrometorfano, desapareciendo los efectos luego de la interrupción de los 2 fármacos. Durante el uso clínico de Linezolid en combinación con agentes serotoninérgicos, incluyendo los antidepresivos, así como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), se han reportado casos de síndrome serotoninergico[14].

Se ha observado en ratas, que Linezolid no es un inductor del sistema enzimático citocromo P450 (CYP), no inhibe la actividad se las isoformas CYP humanas (1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 y 3A4), por ello no se espera que afecta la farmacocinética de otras fármacos que se metabolizan por este sistema enzimático[15].

Se ha estudiado el efecto de Rifampicina en la farmacocinética de Linezolid, en dieciséis voluntarios sanos de sexo masculino. A los pacientes se les administró Linezolid (600 mg dos veces al día durante 2,5 días) con Rifampicina (600 mg una vez al día cada 8 días) y sin Rifampicina. La rifampicina disminuyó la Cmax y el ABC de linezolid en promedio de 21% [IC 90%: 15, 27] y de 32% [IC 90%: 27, 37], respectivamente. Se desconoce el mecanismo de esta interacción[14].

Durante la administración concomitante de warfarina, se observó una reducción del 10% del valor máximo promedio de INR y una reducción del 5% en el área bajo la curva de INR. Los datos obtenidos en los pacientes que fueron tratados con Warfarina y Linezolid son insuficientes para evaluar, si existe significado clínico[14].

2.2.4 COSTO

El tratamiento de pacientes con TB-MDR y TB-XDR se basa en fármacos que son menos potentes, tienen que ser administrado por un tiempo más prolongado y son mucho más tóxicos que los utilizados para tratar la tuberculosis causadas por cepas sensibles a los medicamentos. El costo de un régimen de medicamentos de segunda línea, es muy superior en comparación con el costo de alrededor de 20 dólares americanos por paciente para la quimioterapia con régimen estándar de primera línea de corta duración: 6 meses, (categoría 1 - OMS) [4].

Según la OMS, si se emplea un medicamento de segunda línea de tratamiento del Grupo 5, debe emplearse 2 medicamentos del mismo grupo, debido a que la eficacia de este grupo no esta comprobada. Por ello el tratamiento de pacientes con TB-XDR con un régimen que incluya dos medicamentos del Grupo 5 más los otros medicamentos que se tiene que considerar incluyendo en ellos a una fluorquinolona de última generación (según OMS) resulta muy costoso.

El costo que representa el uso de Linezolid según dosificación establecida por ESN PSCT es el siguiente:

Medicamento	Dosis Diaria	Nº de tabletas por mes (Dosis por mes 25)	Nº tabletas por tratamiento: Primera fase : 2 meses / segunda fase: 22 meses	Costo unidad (Tab) S/	Costo tratamiento por paciente por 24 meses/.	Costo por 50 pacientes por tratamiento (24 meses)
Linezolid 600 mg	Primera fase : 2 tabletas	50	100	209,60	136 284	6 814 200
	Segunda fase: 1 tabletas	25	550			

III. CONCLUSIÓN

De acuerdo a la evidencia científica revisada, no se ha encontrado estudios de calidad científica, que sostengan la eficacia y seguridad de Linezolid en pacientes con TB-XDR, los estudios disponibles se refieren a estudios observacionales de casos, serie de casos, y a opinión de expertos, por ello en las Revisiones Sistemáticas citadas los investigadores se ven limitados en sus evaluaciones, sin embargo en su mayoría coincide que se necesita de estudios randomizados, doble ciego y con mayor población para recomendar a Linezolid como una opción de tratamiento de los casos de TB MDR y TB XDR.

En la última guía de la OMS (2009) "Management of MDR-TB: A field ", se establece dos grupos de pacientes: los de alto riesgo de desarrollar TB-MDR y los de menor riesgo. Para los pacientes del alto riesgo se recomienda iniciar con el tratamiento empírico, con medicamentos del Grupo 4 y su posterior ajuste de régimen de tratamiento, luego de los resultados de las pruebas de sensibilidad a los medicamentos. Los medicamentos de segunda línea dentro de los que se encuentra Linezolid los recomienda como una alternativa, cuando no se puede establecer un régimen de tratamiento con los medicamentos del 1al 4 grupo y debe ser administrado en consulta con un experto en el tratamiento del TB-MDR y además sugiere el uso de al menos dos fármacos del Grupo 5, dado el limitado conocimiento de su eficacia.

En la búsqueda bibliográfica no se ha encontrado guías de tratamiento que recomienden el uso de Linezolid para los casos TB-XDR, lo citan como una alternativa, no se señala la dosificación y ni el tiempo de tratamiento. La OMS en su "Guidelines for the programatic Management of drug-resistant of drug-resistant tuberculosis" (2008) establece la siguiente dosificación para linezolid: Dosis usual en el adulto 600 mg dos veces al día, luego reducir a 600 mg una vez al día, después de 4 a 6 semanas para disminuir los efectos adversos. No establece tiempo de tratamiento.

En algunos estudios, el porcentaje de eventos adversos que se han asociado al uso de Linezolid en el tratamiento de TB-MDR y TB-XDR llegan al 75%. Los eventos severos se refieren a mielosupresión y neuropatía, y están relacionados con el tiempo de duración del tratamiento mayor a 28 días. Para revertir la mielosupresión, según los estudios ha sido necesario trasfusión sanguínea, el empleo de fármacos, y en algunos casos, se descontinuó el tratamiento. Para neuropatía se reporta que en algunos casos es irreversible. El uso de Linezolid requiere de monitorización del paciente, por ello las agencias reguladoras de medicamentos al aprobar Linezolid para otras indicaciones recomiendan su uso en ambientes hospitalarios y por un periodo no mayor de 28 días.

No se ha encontrado evidencia con validez científica que justifique el uso de Linezolid, de acuerdo a la dosificación y tiempo de tratamiento establecido por ESN PCT (600 mg dos veces al día por dos meses, luego 600 mg por 22 meses). La seguridad y eficacia de Linezolid se ha establecido mediante estudios clínicos por un periodo máximo de 28 días.

El costo que corresponde a Linezolid para el tratamiento de un paciente por 24 meses, es de S/. 136, 284 nuevos soles, se debe considerar que en el régimen de tratamiento para pacientes TB-XDR, según la recomendación de la OMS se debe emplear dos agente del Grupo 5 debido a su eficacia no comprobada, e incluir una fluorquinolona de última generación y otros dos medicamentos más de primera o segunda línea, lo cual va a incrementar el costo del tratamiento por paciente. El costo para el tratamiento de 50 pacientes con tratamiento de Linezolid bajo el esquema propuesto por la ESN PCT (24 meses), representaría un costo de S/. 6'814,200 nuevos soles.

Por lo anteriormente expuesto, no se cuenta con la suficiente evidencia científica que justifique la utilización de Linezolid bajo el esquema propuesto por la ESN PCT (24 meses).

En el caso de que exista la necesidad de su utilización, este debe realizarse considerando:

- La inexistencia de ensayos clínicos controlados que respalden el perfil de eficacia y seguridad de Linezolid, para un periodo superior a 28 días.

- La garantía de su utilización en un ambiente de aislamiento hospitalario.

- Asignar a un Comité de Expertos la responsabilidad del manejo de pacientes con TB-.XDR, quienes deberán autorizar el uso de Linezolid previo a una minuciosa evaluación e identificación de los pacientes con TB-XDR mediante las pruebas de sensibilidad a los medicamentos; así como los fármacos a los que las cepas aisladas de *Mycobacterium tuberculosis* han presentado resistencia, que según estudios realizados por Migliori (WHO Collaborating Centre for TB and Lung Diseases) y col. debe ser a más de 7 medicamentos.

- La necesidad de contar con un protocolo de manejo de Linezolid en pacientes con TB-XDR, estableciéndose entre otros, los controles hematológicos, neurológicos y oftalmológicos, así como la detección y manejo de las reacciones adversas.

- El elevado costo que representa el esquema de tratamiento, uso de medicamentos concomitantes, manejo de las reacciones adversas; así como el que corresponde al monitoreo y aislamiento de los pacientes.

- La necesidad de establecer una eficiente vigilancia de su uso, debido a que ya existen datos de resistencia en pacientes TB MDR, así como un plan de manejo de los pacientes que evite el contagio de *Mycobacterium* resistente a Linezolid*, en el caso de que estos se presentaran.*

Lima, 5 de Enero del 2011

SVL/HMP/hmp